



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>A61K 7/48, 7/06, 35/78</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/30603</b> (43) Date de publication internationale: 2 juin 2000 (02.06.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02762 (22) Date de dépôt international: 8 novembre 1999 (08.11.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/14753                      23 novembre 1998 (23.11.98)      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SEDERMA [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, BP 33, F-78610 Le Perray-en-Yvelines (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): LINTNER, Karl [FR/FR]; 15, avenue du Parc, F-78120 Rambouillet (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si des modifications sont</i> <i>reçues.</i>
(54) Title: SLIMMING COMPOSITIONS CONTAINING A <i>DIOSCOREA OPPOSITA</i> EXTRACT (54) Titre: COMPOSITIONS AMINCISSANTES CONTENANT UN EXTRAIT DE <i>DIOSCOREA OPPOSITA</i> (57) Abstract <p>The invention concerns the use of <i>Dioscorea opposita</i> extracts, wherein has been identified an amount of <i>diosgenin</i>, structural analogue of cholesterol, capable of being used industrially, and high slimming activity has been isolated therein through an original operation on human adipocytes: the reduction of lipids and intra-adipocyte triglycerides, particularly by reducing the mRNA coding for the LDL receptors and for enzymes involved in the lipid metabolism (HMG-CoA reductase and HMG-CoA synthase). Said <i>Dioscorea opposita</i> extracts are used, in cosmetic or dermopharmaceutical compositions, as such for preparing medicines with slimming effect.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne l'utilisation d'extraits de <i>Dioscorea opposita</i>. Nous y avons identifié une quantité de <i>diosgénine</i>, analogue structural du cholestérol, compatible avec une utilisation industrielle, et nous y avons mis en évidence de fortes activités amincissantes par le biais d'une action originale sur les adipocytes humains: la réduction des lipides et triglycérides intra-adipocytaires, en particulier par la réduction des ARN messagers codant pour les récepteurs aux LDL et pour les enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique (HMG-CoA réductase et HMG-CoA synthase). Ces extraits de <i>Dioscorea opposita</i> sont utilisés en l'état, dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques, telles quelles ou pour la préparation de médicaments pour obtenir un effet amincissant.</p>		

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

**TITRE** COMPOSITIONS AMINCISSANTES CONTENANT UN EXTRAIT DE *DIOSCOREA OPPOSITA*

L'industrie cosmétique est en permanence à la recherche de nouveaux ingrédients qui possèdent de réelles activités amincissantes et qui soient utilisables de manière topique par le grand public.

Jusqu'à maintenant, le discours tenu, tant scientifique que *marketing*, était basé sur l'argumentation suivante: au niveau de l'adipocyte, la stimulation de la libération du glycérol provoque un *déstockage* de matériel lipidique cellulaire, et donc, en diminue le volume. Ceci, au niveau de la cellule, se traduit également au niveau du tissu adipeux par la diminution de son volume, apportant ainsi, localement, un effet amincissant du territoire concerné.

De nombreuses solutions ont été proposées.

Presque toutes comportent, outre la stimulation métabolique de la libération de glycérol par le biais d'un agent biochimique quelconque, l'ajout de caféine dans la préparation finale afin de prolonger l'effet de l'AMPc intracellulaire qui régule positivement la libération de glycérol par l'adipocyte.

L'objet de ce brevet réside dans une approche totalement différente.

En effet, nous avons envisagé d'agir sur le métabolisme lipidique de l'adipocyte, non pas en augmentant la dégradation des molécules lipidiques stockées, mesurable par la libération de glycérol, mais en agissant en amont du mécanisme de stockage des graisses par cette cellule.

Le cholestérol, les triglycérides et autres molécules lipidiques en provenance du catabolisme des graisses absorbées dans l'alimentation sont insolubles dans l'eau, et sont transportées dans la circulation sanguine par le biais d'entité biochimiques connues sous le nom de LDL (Low Density Lipoprotein ou lipoprotéine de basse densité). Ces LDL sont constituées, en moyenne, par 25% de protéines, 20 % de phospholipides, 35% de cholestérol estérifié et 10% de triglycérides.

La membrane des adipocytes extériorise des récepteurs spécifiques aux LDL.

Après la liaison du récepteur avec son ligand LDL, comme c'est le cas pour un grand nombre de récepteurs membranaires, il se produit une internalisation du

complexe récepteur-LDL, suivie de la dissociation de ce complexe et libération dans l'adipocyte du contenu lipidique des LDL. Le récepteur libéré est alors recyclé dans la membrane.

Ainsi qu'il est très souvent observé en Biologie, ce type de mécanisme est sous la dépendance d'une autorégulation. En effet, en fonction de sa concentration intracellulaire, à partir d'un *seuil critique*, le cholestérol entré dans l'adipocyte, va agir par un mécanisme AMPc-dépendant, aussi bien sur la néosynthèse de cholestérol libre et des triglycérides que sur celle de nouveaux récepteurs et/ou sur le recyclage du récepteur libéré dans la membrane de l'adipocyte.

10 Ceci revient à dire que, plus la concentration de cholestérol libre dans l'adipocyte est élevée, plus les possibilités de stockage de nouvelles molécules de cholestérol et de triglycérides sont réduites par la baisse du nombre de récepteurs capables de fixer les LDL.

L'idée à la base de ce brevet réside dans la déviation de ce mécanisme de régulation: utiliser un analogue du cholestérol, non métabolisable par l'organisme vers la voie de hormones stéroïdiennes.

En effet, lorsque la concentration intracellulaire de molécules de type cholestérol (cholestérol + diosgénine) arrive à son *seuil critique*, la composition intracellulaire de l'adipocyte en vrai cholestérol (et donc également en triglycérides), est réduite puisque l'analogue structural du cholestérol *mim*e le résultat de l'entrée du complexe récepteur-LDL dans l'adipocytes. Dans ces conditions, on obtient la réduction des lipides et triglycérides intra-adipocytaires, en particulier par la réduction des ARN messagers codant pour les récepteurs aux LDL et pour les enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique telles que l'HMG-CoA réductase et l'HMG-CoA synthase (Post & al. (1997) Arterios. Thromb Vasc Biol 17:3064-3070).

Par cet artifice, la diminution du nombre de récepteur LDL membranaire stoppe alors la fonction de stockage des graisses par l'adipocyte à un niveau bien inférieur à ses capacités réelles, limitant ainsi la taille de l'adipocyte lui-même et ainsi, par extension, celle du tissu adipeux dans sa généralité.

Cette demande de brevet concerne donc l'application industrielle de cette hypothèse et dans la solution pratique que nous y apportons car, après de nombreuses études, nous avons élaboré un extrait végétal qui est capable de répondre à ce dessein, même lorsqu'il est utilisé de manière topique; ce qui rend  
5 donc possible son utilisation en Cosmétique et en Dermopharmacie.

La plante utilisée, *Dioscorea opposita* pousse principalement en Chine où elle est peu utilisée dans la médecine traditionnelle. Nous avons découvert que le principal principe actif présent dans les extraits de *Dioscorea opposita* faisant l'objet de ce brevet, est la *diosgénine*.

10 La diosgénine, (également nitogénine, spirost-5-en-3-béta-ol), peut être considérée comme un analogue structural du cholestérol, mais, contrairement à ce dernier, n'est pas métabolisable en hormone stéroïde.

A ce jour, cette molécule est utilisée en cosmétique ou en Dermopharmacie, pour ses propriétés anti-inflammatoires (par exemple Yamada et al., (1997) *Am. J. Physiol.*, **273**:G355-G364); comme partie de réactif permettant la détermination  
15 des taux de cholestérol dans la peau (par exemple brevet SU -88-4357046 et Lopokhin et al., *Leth. Appl.*); pour ses propriétés antiseptiques cutanée (par exemple brevets MX 88-10622) ou pour des applications capillaires en général (par exemple FR 90-14542).

20 Pour obtenir les résultats attendus, il est possible d'utiliser une quelconque partie de la plante *Dioscorea opposita* entière, avec toutefois une préférence pour le rhizome.

Les extraits de *Dioscorea opposita* peuvent être obtenus selon le protocole suivant. Une quantité de 4,0 grammes de rhizome, séché et broyé, de *Dioscorea*  
25 *opposita* est ajoutée dans 100 ml d'éthanol.

Après séchage, cet extrait alcoolique est repris par du glycérox (PEG6 caprillic capric triglycéride) pendant 1 heure à 60°C. Naturellement, à condition de respecter cette proportion, il est possible d'utiliser tous les multiples des valeurs données ici. La poudre sèche ainsi obtenue, de couleur jaune pâle peut être utilisée  
30 telle quelle ou après remise en solution dans tous les solvants possibles.

Selon les origines des plantes et les méthodes d'extraction utilisées, les analyses de ces poudres sèches réalisées par chromatographie liquide haute performance (CLHP) démontrent la présence de diosgénine à des concentrations variant entre 0,05 et 30,0 % (p/p).

- 5 Les solvants d'extraction cités ci-dessus ne sont pas limitatifs et peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques et/ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.
- 10 Par ailleurs, il est possible de réaliser des extraits de *Dioscorea opposita* par d'autres procédés comme, par exemple, la macération, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction supercritique, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin au moyen de techniques à contre courant, sans que cette liste soit limitative.
- 15 L'incorporation des extraits de *Dioscorea opposita* dans les compositions cosmétiques est réalisée par tout type de procédé classiquement utilisé en Cosmétologie et en Dermopharmacie.

Sans être limitatifs, les trois exemples suivants donnent des utilisations possibles des extraits obtenus.

20 Exemple N° 1: *Gel amincissant*

	Carbopol <sup>R</sup> 1342	0,3
	Propylène glycol	2
	Glycérine	1
	Vaseline blanche	1,5
25	Cylomethicone	6
	Sipol C16C18S3	0,5
	Lubrajel MS	10
	Triéthanolamine	0,3
	Extrait de <i>Dioscorea opposita</i>	5,0
30	Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g.

Exemple N°2: Crème amincissante

	Brij <sup>R</sup> 721	2,4
	Brij <sup>R</sup> 72	2,6
	ArlamolR E	8,0
5	Cire d'abeille	0,5
	Abil <sup>R</sup> ZP 2434	3,0
	Propylène glycol	3,0
	Carbopol <sup>R</sup> 941	0,25
	Triéthanolamine	0,25
10	Extrait de <i>Dioscorea opposita</i>	5,0
	Eau, conservateurs, parfums	qsp 100 g.

Exemple N°3: Lotion alcoolique

	Ethanol	5.0
	Propylène glycol	2.0
15	Abil <sup>R</sup> B8851	0.5
	EumulginR L	0.6
	Extrait de <i>Dioscorea opposita</i>	5,0
	Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g

Seuls, trois effets biochimiques et physiologiques bénéfiques mis en évidence au  
 20 cours du développement des extraits de *Dioscorea opposita*, seront illustrés dans les  
 exemples suivants, sans que cette liste soit pour autant limitative.

Exemple 4 Réduction de l'accumulation de triglycérides in vitro

Il est bien connu que lorsque certaines conditions de culture cellulaire sont  
 réunies, les fibroblastes 3T3-L1 sont capables de se différencier en adipocytes  
 25 (Kawade et al. In *Comp. Biochem. Physiol.* (1990) 96AN°2:323-326).

Les triglycérides retrouvés dans les adipocytes venant de se différencier,  
 proviennent du glycérol nouvellement synthétisé à partir de la glycolyse normale.  
 Dans des conditions de culture cellulaire, comme il est tout à fait possible  
 d'apporter du glucose marqué au <sup>14</sup>C dans le milieu de culture, le dosage des <sup>14</sup>C-  
 30 triglycérides signera le niveau de la synthèse de triglycérides par les adipocytes.

La culture cellulaire des 3T3-L1 est réalisée tout à fait classiquement, dans un milieu de culture DMEM + des extraits de sérum de veau. Après 24 heures, la différenciation est initiée par l'ajout d'un mélange isobutylmethylxanthine / dexaméthasone / mitomycin /  $^{14}\text{C}$ -glucose ( $0,5 \mu\text{Ci.ml}^{-1}$ ) au même milieu de culture. L'extrait végétal à tester, ou son solvant pour la série contrôle, est ajouté à cette mixture aux concentrations requises.

Après 7 jours de culture, les triglycérides présents dans les cultures sont extraits à l'heptane, et sont dosés dans cette phase au moyen d'une méthode classique de scintillation liquide. Les test sont réalisés en triplicate.

Dans ces conditions, en présence 3,0 et de 6,0 % de notre extrait, la radioactivité retrouvée, et donc la quantité de triglycérides dans les adipocytes, est diminuée respectivement de  $21,2 \pm 1,1 \%$  et de  $45,4 \pm 0,9 \%$  par rapport aux valeurs contrôles, donc sans notre extrait.

Par ailleurs, nous avons contrôlé d'une part que la présence de produit ne modifiait pas le nombre de cellules à la fin de l'essai et que, d'autre part, la radioactivité mesurée correspondait bien à des triglycérides et non à du  $^{14}\text{C}$ -glucose ou à du  $^{14}\text{C}$ -glycérol qui n'auraient pas été métabolisés en triglycérides.

Cet exemple démontre d'une part que le système cellulaire étudié est correct puisqu'on y retrouve bien la transformation du  $^{14}\text{C}$ -glucose en triglycérides attendue et que, d'autre part, l'extrait testé présente une efficacité réelle qui est dose-dépendante.

**Exemple 5: Estimation du nombre de récepteurs-LDL membranaires in vitro**

La méthode utilisée ici repose sur le principe suivant. Le nombre de récepteurs membranaires est estimé sur des cultures du même type des cellules que dans l'exemple précédent, en l'absence ou en présence de notre extrait ajouté aux mêmes concentrations que ci-dessus. Pour ce faire, nous avons utilisé une technique connue sous le nom anglais de *binding* (soit: étude de la liaison d'un récepteur avec son ligand spécifique), qui consiste à mettre en présence des membranes cellulaires avec différentes concentrations de son ligand spécifique au récepteur à



étudier, marqué par un isotope facilement mesurable et, après rinçage, de mesurer la radioactivité restant et donc la quantité de ligand fixé sur les récepteurs.

L'interprétation des mesures par la méthode de Scatchard permet, entre autres paramètres, d'évaluer le nombre de récepteurs sur les membranes étudiées.

- 5 Les mêmes expériences sont effectuées dans les mêmes conditions mais en présence de cytochalasine-B. Ce produit est connu pour perturber les microsquelette par inhibition de la formation des filaments de myéline intracellulaire et donc, de bloquer le processus d'internalisation et de recyclage des récepteurs des LDL, même si l'association ligand - récepteur a bien lieu.
- 10 Le tableau suivant montre les résultats obtenus sur trois séries d'expérimentations différentes, exprimés en pourcentage de variation par rapport à la mesure effectuée en l'absence d'extrait à tester et de cytochalasine - B.

Cytochalasine - B

	Absence	Présence
15 Contrôles	100 $\pm$ 1,1 %	95,4 $\pm$ 2,0 %
Extrait (3,0 %)	86,4 $\pm$ 3,9 %	96,1 $\pm$ 1,8 %
Extrait (6,0 %)	72,1 $\pm$ 4,1 %	97,9 $\pm$ 1,5 %

- Cet exemple démontre qu'en présence de nos extraits mais en l'absence de cytochalasine-B, le nombre de récepteurs présents sur la membrane externe des
- 20 cellules étudiées diminue, et ce, de manière concentration - dépendante.

En présence de cytochalasine-B, sur des cellules contrôles, le nombre de récepteurs est sensiblement identique à celui trouvé en son absence.

Ceci prouve que la cytochalasine-B ne perturbe pas le système étudié, ce qui valide les résultats suivants.

- 25 En effet, en présence de cytochalasine qui inhibe le transport intracellulaire, le nombre de récepteurs à la surface des cellules étudiées est sensiblement identique à celui trouvé chez les cellules contrôles.

Ceci prouve que c'est bien notre extrait qui a provoqué la diminution du nombre de récepteurs des LDL à la surface du système cellulaire *in vitro* étudié.

Exemple 6: Diminution des ARN messagers codant pour les récepteurs aux LDL et pour les HMG-CoA réductase et HMG-CoA synthase.

Après une période de 48 à 72 heures de culture sous des conditions classiques, des préadipocytes 3T3-L1 sont incubés pendant 24 heures en présence ou en l'absence de différentes concentrations de notre extrait de *Dioscorea opposita*.

La détermination de ARN messagers codant pour les récepteurs aux LDL et pour les HMG-CoA réductase et HMG-CoA synthase est alors réalisée par la technique classique *Northern-blot*, essentiellement comme il est décrit dans Twisk et al. (1993, *Biochem. J.* **290**:685-691) ou par Ranheim et al. (1995, *L. Lipid Res.* **36**:2079-2089).

Les résultats suivants sont exprimés en pourcentage de variation des taux des différents ARN messagers mesurés dans les expériences faites en présence de nos extraits par rapport aux contrôles (donc en l'absence de nos extraits de *Dioscorea opposita*).

	Extrait (3,0 %)	Extrait (6,0 %)
Récepteur aux LDL	- 13,5 ± 1,1 %	- 22,2 ± 2,2 %
HMG-CoA réductase	- 19,4 ± 1,2 %	- 27,9 ± 3,6 %
HMG-CoA synthase	- 29,7 ± 1,8 %	- 40,3 ± 3,1 %

En conclusion, les exemples ci-dessus démontrent que nos extraits de *Dioscorea opposita* répondent bien aux exigences de l'hypothèse développée dans ce brevet pour obtenir une diminution du volume tissulaire par inhibition du stockage de matériel biochimique lipidique dans le tissu adipeux, et que cet effet est concentration dépendant.

La concentration de diosgénine dans les extraits de *Dioscorea opposita* (dénommés **Extraits** dans la suite de cette description) peut varier entre 0.05% et 30% (p/p), préférentiellement entre 0,5 % et 25,0 % (p/p).

La concentration des **Extraits** peut varier entre 0.01 % et 50 % (p/p), préférentiellement entre 0,1 % et 10 % (p/p) dans la composition cosmétique ou dermopharmaceutique finie.

Les *Extraits* peuvent être utilisés dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles, sans que cette

5 liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer les *Extraits* dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

10 Les *Extraits* peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

15 Les *Extraits* sont utilisés tels quels, dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques en tant que telles ou pour la préparation d'un médicament pour tous les soins de la peau, particulièrement le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, le traitement de la cellulite et le raffermisssement cutané.

## REVENDECATIONS

1. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent un extrait de *Dioscorea opposita*.
2. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques selon la revendication 1  
5 caractérisés en ce que l'extrait contient entre 0,05% et 30,0%,  
préférentiellement entre 0,5 % et 25,0 % (p/p) de *diosgénine*
3. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 et 2 caractérisées en ce que l'extrait est obtenu à partir d'une quelconque partie de la plante entière ou, de préférence, à partir du rhizome.
- 10 4. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques selon les revendication 1 à 3 caractérisées en ce que l'extrait est obtenu avec des solvants d'extraction choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les  
15 alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.
5. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 4 caractérisées en ce que l'extrait est obtenu par extraction éthanolique puis, par traitement par du glycérox, pendant 1 heure à 60°C et  
20 séchage pour obtenir une poudre de couleur jaune clair.
6. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisées en ce que l'extrait est obtenu par des techniques de macération ou par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction super-  
25 critique, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant.
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendication 1 à 6 caractérisées en ce que l'extrait est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de  
30 précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation.

8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisées en ce que la concentration de l'extrait varie entre 0.01 % et 50 % (p/p), préférentiellement entre 0,1 % et 10 % (p/p).
9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des  
5 revendications 1 à 8, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
10. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des  
10 revendications 1 à 9, caractérisées en ce que l'extrait est incorporé dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres  
15 supports minéraux.
11. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisées en ce que l'extrait est utilisé avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants,  
20 principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
12. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans les applications cosmétiques et dermopharmaceutiques pour les soins de la peau ainsi que pour la préparation de médicaments pour tous les  
25 soins cutanés, et, particulièrement le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, le traitement de la cellulite et le raffermissement cutané
13. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans les applications cosmétiques et dermopharmaceutiques pour les  
30 soins de la peau ainsi que pour la préparation de médicaments pour tous les

soins cutanés, pour obtenir une réduction des concentrations des lipides, du cholestérol et des triglycérides intra-adipocytaires, en particulier par la réduction des ARN messagers codant pour les récepteurs aux LDL et pour les enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique (HMG-CoA réductase et HMG-CoA synthase).

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/FR 99/02762

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48 A61K7/06 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 190 (C-937) & JP 10 194947 A (SHIN TAE YURU) abstract	1, 3, 4, 6-11
A	WO 92 16186 A (LVMH RECHERCHE) 1 October 1992 (1992-10-01) page 6, line 1 - line 3; claims 1, 2, 7, 8	1-13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 098, no. 006 (C & JP 10 045615 A (ICHIMARU PHARCOS CO) abstract	1-13
A	FR 2 659 556 A (MU LABORATOIRE EURL) 20 September 1991 (1991-09-20) claims 1-3	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2000

Date of mailing of the international search report

20/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02762

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 10194947 A	28-07-1998	NONE	
WO 9216186 A	01-10-1992	FR 2673840 A CA 2106097 A DE 69221856 D DE 69221856 T EP 0575496 A ES 2110497 T JP 6505750 T US 5607693 A	18-09-1992 15-09-1992 02-10-1997 26-03-1998 29-12-1993 16-02-1998 30-06-1994 04-03-1997
JP 10045615 A	17-02-1998	NONE	
FR 2659556 A	20-09-1991	NONE	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/02762

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K7/48 A61K7/06 A61K35/78

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 190 (C-937) & JP 10 194947 A (SHIN TAE YURU) abrégé	1, 3, 4, 6-11
A	WO 92 16186 A (LVMH RECHERCHE) 1 octobre 1992 (1992-10-01) page 6, ligne 1 - ligne 3; revendications 1, 2, 7, 8	1-13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 098, no. 006 (C & JP 10 045615 A (ICHIMARU PHARCOS CO) abrégé	1-13
A	FR 2 659 556 A (MU LABORATOIRE EURL) 20 septembre 1991 (1991-09-20) revendications 1-3	1-13

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. J Internationale No

PCT/FR 99/02762

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 10194947 A	28-07-1998	AUCUN	
WO 9216186 A	01-10-1992	FR 2673840 A	18-09-1992
		CA 2106097 A	15-09-1992
		DE 69221856 D	02-10-1997
		DE 69221856 T	26-03-1998
		EP 0575496 A	29-12-1993
		ES 2110497 T	16-02-1998
		JP 6505750 T	30-06-1994
		US 5607693 A	04-03-1997
JP 10045615 A	17-02-1998	AUCUN	
FR 2659556 A	20-09-1991	AUCUN	